

DERIVADOS DE TIAZOLIDINA-2,4-DIONAS PARA EL DISEÑO DE NUEVOS FÁRMACOS (II).

Autor: Diego Maisonave Berdasco.



Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

Los derivados de la tiazolidina-2,4- dionas, empleadas originalmente como antidiabéticos orales, son un grupo de fármacos con un amplio repertorio de aplicaciones terapéuticas, entre las que podemos destacar como las más significativas sus aplicaciones anticancerígenas.

Dichas moléculas son capaces de suprimir el desarrollo tumoral mediante la detención del ciclo celular, la activación de la diferenciación y la inducción de al apoptosis a partir de diferentes rutas de señalización celular.

Ciglitazone (CGZ)

Se tratan de moléculas capaces de llevar a cabo su efecto antineoplásico en muy bajas concentraciones, sin efectos adversos en células sanas y con una amplia flexibilidad con la que se pueden llevar a cabo numerosas modificaciones estructurales y, por lo tanto, una grandísima variedad de derivados.



Fig. 1. Structure of thiazolidinedione.

OBJETIVOS

Se llevará a cabo un estudio de los aspectos más significativos de este tipo de moléculas, todo ello corroborado por una amplia revisión bibliográfica, comenzando con las diferentes propiedades químicas, pasando por las diferentes rutas de síntesis, el mecanismo de acción y finalizando con su metabolismo y la toxicidad en el organismo.

METODOLOGÍA.

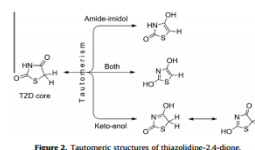
Numerosos y variados artículos obtenidos a partir de diferentes bases de datos entre las que podemos destacar PubMed, Google Scholar y SciFinder. Los Artículos más destacados que han aportado la mayor información a este trabajo han sido publicaciones científicas procedentes Elsevier como The European Journal of Medicinal Chemistry y Bioorganic and Medicinal Chemistry.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1.1 Estructura química

- Anillo heterocíclico de 5 eslabones formado por un átomo de azufre en la posición 1, un nitrógeno en la posición 3 y dos grupos carbonilo en las posiciones 2 y 4.
- Capacidad de sustitución en las posiciones 3 y 4. Propiedades ácidas gracias a la presencia de un hidrógeno unido al nitrógeno.

1. Propiedades químicas.



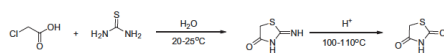
1.2 Tautomería

1.3 Bioisosterismo

- Sustitución de algunos de los átomos que componen en el heterociclo.
- Obtención de una gran variedad de moléculas de mayor seguridad y eficacia.
- Resultados prometedores.

2. Síntesis .

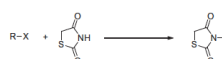
2.1 Síntesis del núcleo de TZD.



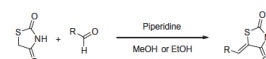
1. El método más comúnmente empleado es por reacción del ácido α -cloroacético con tiourea a reflujo, seguido de hidrólisis ácida de la 2-imino-4-tiazolidinona intermedia. Esta reacción puede realizarse asistida por irradiación de microondas.
2. También por reacción de la tiosemicarbazona de la acetona con cloroacetato de etilo en etóxido sódico y a continuación tratamiento con HCl diluido.

2.2 modificaciones estructurales.

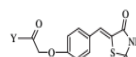
2.2.1 modificaciones en el grupo $-\text{CH}_2-$



2.2.2 modificaciones en el grupo $-\text{NH}_2$



2.3 Síntesis de derivados del 5-ariliden-tiazolidina-2,4-diona .



1. Síntesis precursor mediante la reacción de condensación de Knoevenagel.
2. Síntesis de la cola lipófila del futuro derivado mediante cloroacetilación de aminas heteroaromáticas.
3. Acoplamiento de los precursores obtenidos en las 2 etapas anteriores

3. Mecanismo de acción.

3.1 PPAR γ dependiente

1. Interacción receptor de retinoides X.
2. Activación de la apoptosis.
3. Paro del ciclo celular.

3.2 PPAR γ independiente.

1. Receptor IGF-1R
2. Inhibición Histona deacetilasa
3. Activación complejo celular AMPK
4. Inhibición Angiogénesis.

4. Metabolismo y toxicidad.

- El metabolismo de dichos derivados lo llevan a cabo los citocromos CYP3A4 y CYP2C8. Reacciones de fase I y fase II.
- Los metabolitos resultantes son los responsables de la toxicidad.
- inhibición de la bomba BSEP al unirse a la misma, acumulación de sales biliares, colestasis, lesiones mitocondriales y apoptosis hepatocitos.
- Derivados anticancerígenos menos tóxicos y seguros.

CONCLUSIONES.

1. Gracias a sus diversas propiedades, las tiazolidinedionas poseen un amplio rango de propiedades terapéuticas.
2. Los estudios realizados en los últimos años han demostrado que este tipo de compuestos son potenciales promesas en el tratamiento contra el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Jain, V.J.; Vora, D.V.; Ramaa, C.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1599-1620.
2. Enchev, V.; Chorbadjiev, S.; Jordanov, B. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2002**, *38*, 1110-1120.
3. Chadha, N.; Bahia, M.S.; Kaur, M.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 2953-2974.